

⑤1

Int. Cl.:

C 07 d

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤2

Deutsche Kl.: 12 q - 24

⑩

⑪

⑪

⑫

⑫

Auslegeschrift 1 288 612

Aktenzeichen: P 12 88 612.3-42 (B 74398)

Anmeldetag: 26. November 1963

Auslegetag: 6. Februar 1969

Ausstellungspriorität: —

③0

Unionspriorität

③2

Datum: —

③3

Land: —

③1

Aktenzeichen: —

⑤4

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von substituierten Tetrahydrofuranen bzw. Tetrahydropyranen

⑥1

Zusatz zu: —

⑥2

Ausscheidung aus: —

⑦1

Anmelder: Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG, 6700 Ludwigshafen

Vertreter: —

⑦2

Als Erfinder benannt: Hoffmann, Dr. Werner, 6700 Ludwigshafen;
Schneider, Dr. Kurt, 6703 Limburgerhof;
Pasedach, Dr. Heinrich, 6700 Ludwigshafen

⑤6

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:

US-PS 2 489 729

US-PS 2 517 543

US-PS 2 562 042

US-PS 2 619 491

US-PS 3 022 319

Bulletin Société Chimique de France,
1963, Nr. 2, S. 310 bis 313
und Nr. 8/9, S. 1608 bis 1611

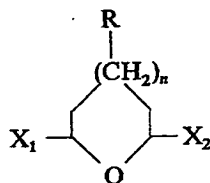
Comptes Rendus Hebdomadaires des
Séances de l'Académie des Sciences,
1960, Nr. 19, S. 3202 und 3203
Chemistry and Industry, 1951, Nr. 35,
S. 742

Journal of Chemical Society (London),
1952, S. 3945 bis 3949

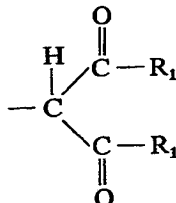
1288612

1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Tetrahydrofuranen bzw. Tetrahydropyranen der allgemeinen Formel



in der R ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, X₁ ein Wasserstoffatom oder wie X₂ die Gruppe



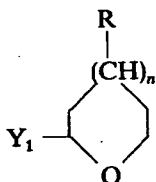
in der R₁ eine Alkyl- und/oder Alkoxygruppe bedeutet, darstellt und n die Zahl 0 oder 1 bedeutet.

Es ist bekannt (Comptes rendus hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences, 1960, S. 3202 und 3203; Bulletin Société Chimique de France, 1963, S. 310 bis 312, ferner 1608 bis 1611), 2-Hydroxytetrahydropyran mit reaktionsfähigen Methylenverbindungen, z. B. Acetessigsäureäthylester, in Gegenwart basischer Mittel zu kondensieren, wobei das entsprechende 2-Tetrahydropyranylester erhalten wird.

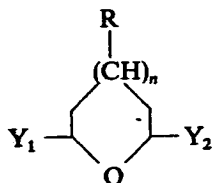
Dieses Verfahren hat indes den Nachteil, daß die basischen Mittel zu unerwünschten Sekundärreaktionen Anlaß geben können, so daß die Isolierung der Verfahrensprodukte erschwert wird. Außerdem sind die als Ausgangsverbindungen verwendeten Tetrahydropyrane, die eine Hydroxylgruppe in der Nachbarstellung zum Ringsauerstoffatom enthalten, verhältnismäßig schwierig zugänglich.

Weiterhin ist bekannt (Chemistry and Industry, 1951, S. 742; Journal of Chemical Society, London 1952, S. 3945 bis 3949), Carbonsäuren an 2,3-Dihydropyrane in Gegenwart von starken Säuren anzulagern, wobei thermisch instabile Carbonsäureester des 2-Hydroxytetrahydropyrans entstehen.

Es wurde nun gefunden, daß man die substituierten Tetrahydrofurane bzw. Tetrahydropyrane der oben angegebenen allgemeinen Formel in technisch sehr vorteilhafter und einfacher Weise dadurch erhält, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formeln

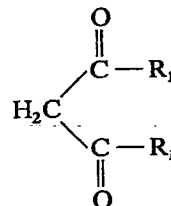


oder



2

in denen R und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und Y₁ ein Wasserstoffatom oder wie Y₂ eine Alkoxygruppe bedeutet, in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels bei Temperaturen zwischen 35 und 150°C mit einer reaktionsfähigen Methylenverbindung der allgemeinen Formel



in der R₁ die oben angegebene Bedeutung besitzt, im Überschuß umsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren besitzt gegenüber dem bekannten Verfahren, ausgehend von 2-Hydroxytetrahydropyranverbindungen, den technischen Vorteil, daß die in der Pyranreihe als Ausgangsverbindungen benötigten 2-Alkoxytetrahydropyranverbindungen in einfacher Weise auf dem Wege einer Diels-Alder-Addition und anschließender Hydrierung direkt herstellbar sind, während die für das bekannte Verfahren benötigten Ausgangsstoffe aus den gleichen 2-Alkoxy-2,3-dihydropyranverbindungen durch Hydrierung, Alkoholspaltung und anschließende Wasseranlagerung schwierig zugänglich sind. Bezogen auf die gleichen Ausgangsverbindungen wird nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in zwei Reaktionsstufen die gleiche Verbindung erhalten wie nach dem betreffenden bekannten Verfahren in drei Stufen. Außerdem treten durch basische Mittel verursachte Sekundärreaktionen des bekannten Verfahrens nicht auf.

Die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zu verwendenden Dihydro- bzw. Tetrahydropyran- und Furanverbindungen lassen sich unter den Bedingungen des bekannten Verfahrens nicht umsetzen, da diese als Acetale bzw. Äther gegenüber basischen Mitteln inert sind und nicht zur Ringöffnung neigen.

Demgegenüber zeigt 2-Hydroxytetrahydropyran, entsprechend seiner Struktur eines Halbacetals, Kette-Ring-Isomerie. So stellt sich in wäßriger Lösung ein Gleichgewicht zwischen dem Hydroxyaldehyd und dem 2-Hydroxytetrahydropyran ein (E. H. R. o d d, Chemistry of Carbon Compounds, Bd. IV B, S. 840, Elseviers Publishing Comp., Amsterdam, London, New York, 1959). Ferner wird in Bulletin Société Chimique de France, 1963, S. 2610 bis 2615, die Reaktion eines 2-Hydroxytetrahydropyrans mit Nitromethan über die ringoffene Form des Hydroxyaldehyds formuliert.

Bei der Anlagerung von Carbonsäuren an 2,3-Dihydropyran entstehen Ester des 2-Hydroxytetrahydropyrans, wobei im Gegensatz zum Verfahren der Erfindung eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung gebildet wird. Die Ursache für den verschiedenen Ablauf der Reaktion liegt in der unterschiedlichen Acidität der Carbonsäure- und der aktiven Methylen-Gruppe.

Die zu verwendenden Dihydro- und Tetrahydrofurane sind aus den entsprechenden 2,3- oder 2,5-Dihydrofuranen durch Alkoholanlagerung zugänglich. Die betreffenden 2,5-Dialkoxytetrahydrofurane sind durch Einwirkung von Brom und Alkohol auf ein

entsprechendes Furan und anschließende Hydrierung erhältlich.

Die zu verwendenden Dihydro- und Tetrahydropyran können in ähnlicher Weise hergestellt werden oder durch eine Diels-Alder-Addition von Acrolein oder dessen Derivaten einerseits und Vinyläthern oder deren Derivaten andererseits.

Die Alkylgruppe an dem Ring soll vorzugsweise nicht mehr als 4 Kohlenstoffatome enthalten.

Als reaktionsfähige Methylenverbindungen eignen sich beispielsweise Acetessigester, Malonester und Acetylaceton.

Als saure Kondensationsmittel eignen sich beispielsweise Mineralsäuren, p-Toluolsulfonsäuren, saure Ionenaustauscher sowie alle Lewis-Säuren, z. B. Bortrifluoridätherat, Aluminiumchlorid und Zinkchlorid. Man benötigt das Kondensationsmittel in katalytischen Mengen, und zwar in der Regel 0,01 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 1 Molprozent, bezogen auf die zu verwendenden Dihydro- bzw. Tetrahydrofurane und -pyrane.

Die Umsetzung kann mit oder ohne inerte Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Xylol und gesättigte Kohlenwasserstoffe, kontinuierlich und diskontinuierlich bei vermindertem, erhöhtem oder normalem Druck durchgeführt werden.

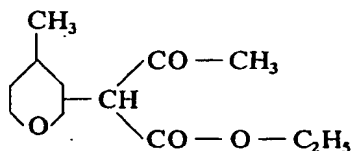
Bei der Umsetzung mit einem geringen Überschuß einer entsprechenden reaktionsfähigen Methylenverbindung, z. B. von Acetessigsäureäthylester, entsteht durch Addition bzw. unter Alkoholabspaltung eine entsprechend halbseitig substituierte Tetrahydrofuran- bzw. Tetrahydropyranverbindung, während mit mindestens der doppelten molaren Menge der betreffenden Methylenverbindung die entsprechend beidseitig substituierten Verbindungen erhalten werden.

Die Verfahrensprodukte sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln, Farbstoffen und Schädlingsbekämpfungsmitteln.

In den folgenden Beispielen bedeuten Teile und Prozente Gewichtseinheiten.

Beispiel 1

Eine Mischung aus 260 Teilen 4-Methyl-2-methoxytetrahydropyran, 300 Teilen Acetessigsäureäthylester und 10 Teilen p-Toluolsulfonsäure wird 3 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei das sich abspaltende Methanol entfernt wird. Dann wird das erhaltene Reaktionsgemisch in Benzol aufgenommen, das Gemisch mit Wasser neutral gewaschen und hierauf destilliert, wobei das 4-Methyl-2-[1'-carbäthoxypropanon-(2')-yl-(1')]-tetrahydropyran der Formel



vom $Kp_{1,5} = 101^\circ\text{C}$; $n_D^{20} = 1,4520$ in einer Ausbeute von 40% der Theorie erhalten wird.

Beispiel 2

Eine Mischung aus 130 Teilen 4-Methyl-2-methoxytetrahydropyran, 160 Teilen Acetessigsäureäthylester und 10 Teilen einer 10%igen Lösung von Zinkchlorid in Essigsäureäthylester wird 5 Stunden bei einem Druck von 20 Torr auf Siedetemperatur

(etwa 56°C) gehalten und dabei das sich abspaltende Methanol entfernt. Hierbei steigt die Temperatur auf 95°C an. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und dann destilliert. Es wird 4-Methyl-2-[1'-carbäthoxypropanon-(2')-yl-(1')]-tetrahydropyran vom $Kp_{0,2} = 91$ bis 92°C ; $n_D^{20} = 1,4530$ erhalten.

Beispiel 3

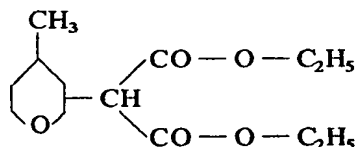
Eine Mischung aus 98 Teilen 4-Methyl-2,3-dihydropyran, 160 Teilen Acetessigsäureäthylester und 10 Teile einer 10%igen Lösung von Zinkchlorid in Essigsäureäthylester wird 3 Stunden zum Sieden erhitzt und das erhaltene Reaktionsgemisch gemäß Beispiel 2 aufgearbeitet. Man erhält das 4-Methyl-2-[1'-carbäthoxypropanon-(2')-yl-(1')]-tetrahydropyran in einer Ausbeute von 46% der Theorie.

Beispiel 4

Gemäß Beispiel 3 werden 84 Teile 2,3-Dihydropyran, 160 Teile Acetessigsäureäthylester und 5 Teile einer Zinkchloridlösung wie im Beispiel 3 umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält das 2-[1-Carbäthoxypropanon-(2')-yl-(1')]-tetrahydropyran vom $Kp_{1,5} = 99^\circ\text{C}$; $n_D^{20} = 1,4520$ in einer Ausbeute von 45% der Theorie.

Beispiel 5

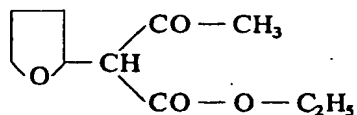
Eine Mischung aus 260 Teilen 4-Methyl-2-methoxytetrahydropyran, 480 Teilen Malonsäurediäthylester und 1 Teil Aluminiumchlorid wird 2 Stunden bei einem Druck von 35 bis 17 Torr auf Siedetemperatur (56 bis 86°C) gehalten und dann das Reaktionsgemisch gemäß Beispiel 2 aufgearbeitet. Man erhält das 4-Methyl-2-dicarbäthoxymethyltetrahydropyran der Formel



vom $Kp_{0,1} = 99^\circ\text{C}$; $n_D^{20} = 1,4477$ in einer Ausbeute von 75% der Theorie.

Beispiel 6

Eine Mischung aus 102 Teilen 2-Methoxytetrahydrofuran, 160 Teilen Acetessigsäureäthylester und 1 Teil Aluminiumchlorid wird 1 Stunde bei einem Druck von 65 bis 15 Torr auf Siedetemperatur (35 bis 70°C) erhitzt und das Reaktionsgemisch anschließend gemäß Beispiel 2 aufgearbeitet. Hierbei wird das 2-[1'-Carbäthoxypropanon-(2')-yl-(1')]-tetrahydrofuran der Formel



vom $Kp_{0,4} = 77^\circ\text{C}$; $n_D^{20} = 1,4480$ in einer Ausbeute von 65% der Theorie erhalten.

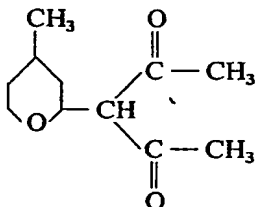
Beispiel 7

Eine Mischung aus 130 Teilen 4-Methyl-2-methoxytetrahydropyran, 125 Teilen Acetylaceton und

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5

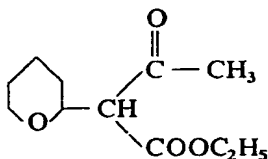
7 Teilen einer 10%igen Lösung von Zinkchlorid in Essigsäureäthylester wird 45 Minuten zum Sieden erhitzt, wobei 35 Teile leichtflüchtige Produkte, im wesentlichen Methanol, abdestilliert werden. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser neutralgewaschen und hierauf destilliert. Man erhält das 4-Methyl-2-[pentadion-(2',4')-yl-(3')]-tetrahydropyran der Formel



vom $Kp_{0,5} = 98$ bis 100°C ; $n_D^{25} = 1,4587$ in einer Ausbeute von 78% der Theorie.

Beispiel 8

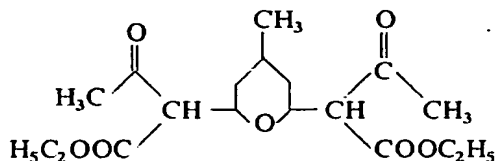
130 Teile 2-Äthoxytetrahydropyran, 150 Teile Acetessigsäureäthylester und 1 Teil Aluminiumchlorid werden vermischt und anschließend wird das Gemisch bis zur Beendigung der Alkoholabspaltung zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann filtriert und destilliert, wobei 2-[1'-Carbäthoxypropanon-(2')-yl-(1')]-tetrahydropyran der Formel



vom $Kp_{0,1} = 88$ bis 90°C ; $n_D^{25} = 1,4525$ in einer Ausbeute von 72% der Theorie erhalten wird.

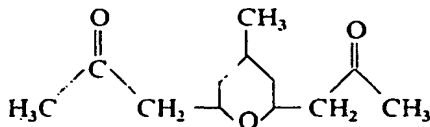
Beispiel 9

160 Teile 4-Methyl-2,6-dimethoxytetrahydropyran, 270 Teile Acetessigsäureäthylester und 10 Teile einer 10%igen Lösung von Zinkchlorid in Essigsäureäthylester werden vermischt, und das Ganze wird 2 Stunden bei einem Druck von 13 Torr und einer Temperatur von 70 bis 150°C zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit Wasser neutralgewaschen und dann destilliert. Man erhält 4-Methyl-2,6-bis-[1'-carbäthoxypropanon-(2')-yl-(1')]-tetrahydropyran der Formel



vom $Kp_{0,1} = 150$ bis 160°C ; $n_D^{25} = 1,4950$ in einer Ausbeute von 45% der Theorie.

Zur genauen Charakterisierung ist das Produkt durch alkalische Hydrolyse und anschließende saure Decarboxylierung in das Keton der Formel

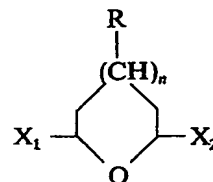


6

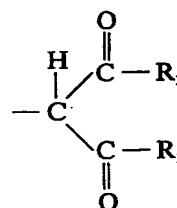
vom $Kp_{0,1} = 102$ bis 105°C ; $n_D^{25} = 1,4640$ übergeführt worden.

Patentanspruch:

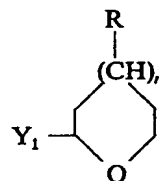
Verfahren zur Herstellung von substituierten Tetrahydrofuranen bzw. Tetrahydropyranen der allgemeinen Formel



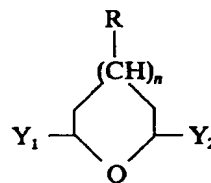
in der R ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, X1 ein Wasserstoffatom oder wie X2 die Gruppe



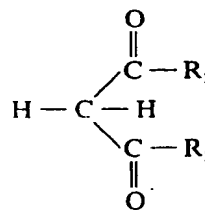
in der R1 eine Alkyl- und/oder Alkoxygruppe bedeutet, darstellt und n die Zahl 0 oder 1 bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formeln



oder



in denen R und n die oben angegebene Bedeutung besitzen und Y1 ein Wasserstoffatom oder wie Y2 eine Alkoxygruppe bedeutet, in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels bei Temperaturen zwischen 35 und 150°C mit einer reaktionsfähigen Methylenverbindung der allgemeinen Formel



in der R1 die oben angegebene Bedeutung besitzt, im Überschuß umgesetzt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)